

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	グルタミン代謝に関連したトランスポーターの認識に基づき腫瘍選択的に相互作用する機能性高分子の開発
Title(English)	Development of Glutamine-Functionalized Polymers with Tumor-Selective Interaction Capacity by Sensing Dense Glutaminolysis-Related Transporters
著者(和文)	山田直生
Author(English)	Naoki Yamada
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10658号, 授与年月日:2017年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:西山 伸宏,上田 宏,山口 猛央,宍戸 厚,丸山 厚
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10658号, Conferred date:2017/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	山田 直生		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	西山 伸宏	教授	審査員	丸山 厚	教授
	審査員	上田 宏	教授			
		山口 猛央	教授			
宍戸 厚		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Development of Glutamine-Functionalized Polymers with Tumor-Selective Interaction Capacity by Sensing Dense Glutaminolysis-Related Transporters (グルタミン代謝に関連したトランスポーターの認識に基づき腫瘍選択的に相互作用する機能性高分子の開発)」と題して、がん細胞で過剰発現が報告されているグルタミントランスポーターとの多価結合を利用してがん細胞選択的に相互作用する機能性高分子の創製に関する研究について記されたものであり、英文で書かれ、5章より構成されている。

第1章「General introduction」では、薬物送達システム(DDS)、DDSに用いられる標的指向性分子(リガンド分子)、グルタミン代謝という本研究のキーワードを中心に、本研究に至る背景と研究目的が述べられている。リガンド分子を利用したDDSの有用性や現在のリガンド分子の課題点について先行研究例とともに概説した後、がん細胞におけるグルタミン代謝の重要性、グルタミンをリガンド分子として利用することの利点や克服すべき点について述べている。これらを踏まえて、本研究では、側鎖へのグルタミンの導入によってがん細胞と選択的に相互作用する機能性高分子の開発を目的とすることが記されている。

第2章「Synthesis of glutamine-functionalized polymers」では、グルタミンとトランスポーター(特に多くのがんで過剰発現が報告されているASCT2)との多価結合を可能にするような機能性高分子の設計指針と合成について述べられている。アミノ酸無水物の開環重合により poly(L-lysine)(PLys)(重合度にして30から100)を合成した後、PLys側鎖へ縮合反応により Glutamine 構造を導入することで、側鎖に複数の Glutamine 構造を有する機能性高分子(PLys(Gln)-n, nはPLysの重合度)を狭い分子量分布(Mw/Mn < 1.2)で得られることが示されている。またコントロールとして、側鎖の Glutamine 構造が α -Glutamyl 構造に置き換えられた高分子(PLys(α -Glu)-n, nはPLysの重合度)も同様の手法で合成できることが示されている。

第3章「In vitro and in vivo expression of ASCT2」では、第2章で合成した機能性高分子の評価に先立ち、使用するモデルの検討について記されている。フローサイトメトリーおよびELISAにより、ヒト膀胱がん由来 BxPC3細胞はヒト胎児腎由来 HEK293細胞に比べグルタミントランスポーターASCT2を過剰発現していることが明らかにされている。さらに BxPC3細胞を皮下移植したモデルマウスにおいても、BxPC3皮下腫瘍におけるASCT2の過剰発現が蛍光免疫染色によって確認されており、これらの結果から BxPC3細胞は in vitro および in vivo において、合成した機能性高分子と ASCT2との相互作用を評価するために適当なモデルであることが示されている。

第4章「Biological activities of glutamine-functionalized polymers」では、第2章で合成した機能性高分子と培養細胞や BxPC3皮下腫瘍との相互作用について述べられている。BxPC3細胞における PLys(Gln)-nの細胞内取り込みを評価した結果、PLys(Gln)-100は PLys(Gln)-50や PLys(Gln)-30と比べそれぞれ9.7倍、18倍と劇的に向上した取り込み効率を示し、さらに PLys(Gln)-100の BxPC3細胞での取り込みは HEK293細胞での取り込みに比べても高いこと(8時間培養後で4.7倍)が示されている。PLys(Gln)-100と PLys(α -Glu)-100の比較では、HEK293細胞における取り込み挙動に差異は認められないが、BxPC3細胞においては PLys(Gln)-100が高い取り込み効率(8時間培養後で2.6倍)を示すことが明らかにされている。グルタミントランスポーター阻害剤による取り込み競合阻害実験では、ASCT2阻害剤のみが PLys(Gln)-100の細胞内取り込みを顕著に阻害することが示されている。共焦点レーザー顕微鏡による観察から、PLys(Gln)-100は4°Cでは細胞膜上のASCT2と相互作用することで細胞膜表面に集積する一方で、37°CにおいてはASCT2と相互作用した後、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる様子が示されている。さらに、生体内でのがん細胞との相互作用を評価する目的で、BxPC3皮下腫瘍に機能性高分子を局所注射し、その残存率を評価した結果、PLys(Gln)-100は PLys(Gln)-50や PLys(α -Glu)-100と比べ有意に高い残存率を示すことを明らかにしている。これらの結果より、本章では、PLys(Gln)-100が、がん細胞表面のASCT2と相互作用することで、がん選択的に強く相互作用することが明らかにされている。

第5章「Summary and future perspectives」では、本研究の成果が総括され、将来展望が述べられている。

これを要するに、本論文では、多種のがんで過剰発現が報告されているグルタミントランスポーターASCT2を認識することで、がん細胞選択的に相互作用する画期的な機能性高分子の開発に成功しており、工学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士(工学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。